

2/11/04

Attorney Docket: 206,272

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANT: GARAVANI et al.  
SERIAL NO.: 10/666,234  
FILED: September 19, 2003  
FOR: CICATRIZANT HYDROCOLLOIDAL PATCH CONTAINING HYALURONIC ACID  
AND CHONDROITIN SULPHATE

Group: N/A

Examiner: N/A

Date: February 9, 2004

SUBMISSION OF CERTIFIED PRIORITY DOCUMENT  
PURSUANT TO 35 U.S.C. §119

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir or Madam:

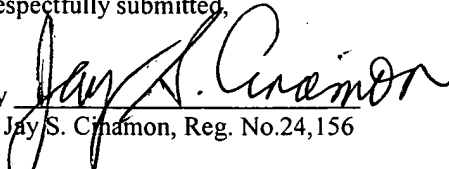
Applicant, by its attorneys hereby submits to the USPTO a certified copy of the following application(s) which forms the basis of applicant's claim to priority.

Country: ITALY

Application No. (s): MI2001 A 000611

Date(s) of Filing(s): March 22, 2001

Respectfully submitted,

By   
Jay S. Cramon, Reg. No. 24,156

ABELMAN, FRAYNE & SCHWAB  
150 East 42<sup>nd</sup> Street  
New York, New York 10017-5612  
(212) 949-9022

"EXPRESS MAIL" Label No.: ET 537 601 497 US Date of  
Deposited: February 9, 2004 This correspondence is being  
Deposited with the United States Postal Service "Express Mail  
Post Office to Addressee" service under 37 CFR § 1.10 on the  
date indicated above and addressed to: Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450



*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

**Invenzione Industriale**

N. **MI2001 A 000611**

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*



Roma, li **29 OTT. 2003**

IL DIRIGENTE

*Paola Giuliano*

*Dr.ssa Paola Giuliano*

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA**

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

**A. RICHIEDENTE (I)**

1) Denominazione IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE SA N.G.       
 Residenza LUGANO / SVIZZERA codice       
 2) Denominazione       
 Residenza      codice     

**B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.**

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri cod. fiscale       
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

**C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario**

via      n.      città      cap      (prov)     

**D. TITOLO**
 classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo 13/02
Cerotto idrocolloidale cicatrizzante contenente acido ialuronico e condroitin solfato.
ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒SE ISTANZA: DATA      /      /      N° PROTOCOLLO     **E. INVENTORI DESIGNATI**

cognome nome

cognome nome

1) GARAVANI Alberto 3)       
 2) RAPAPORT Irina 4)     

**F. PRIORITÀ**

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) nessuna                /      /            
 2)                /      /          

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data      N° Protocollo     **G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione****H. ANNOTAZIONI SPECIALI**nessuna**DOCUMENTAZIONE ALLEGATA**

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 19 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
 Doc. 2) 0 PROV n. tav.      disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
 Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
 Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
 Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire Trecentosessantacinquemila.=COMPILATO IL 22/03/2001

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego Pallini

obbligatorio

CONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

MILANO

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOcodice 159

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2001A 000611

Reg. A.

L'anno DUEMILAUNODUEMILAUNOVENTIDUE

del mese di

MARZOIl(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.**I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**

IL DEPOSITANTE

Diego Pallini

L'UFFICIALE ROGANTE

N. CORTONESI

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M/2001A000 611

REG. A

DATA DI DEPOSITO

22.03.2001

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

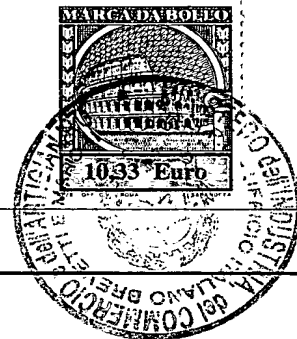
## D. TITOLO

Cerotto idrocolloidale cicatrizzante contenente acido ialuronico e condroitin solfato.

## L. RIASSUNTO

Cerotto idrocolloidale cicatrizzante comprendente:

- a) uno strato di supporto,
- b) uno strato adesivo contenente un polimero adesivo, almeno un idrocolloide, acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, condroitinsolfato o un suo sale farmaceuticamente accettabile,
- c) uno strato protettivo rimuovibile al momento dell'uso.



## M. DISEGNO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Cerotto idrocolloidale cicatrizzante contenente acido ialuronico e condroitin solfato."

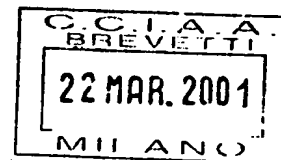
A nome di: IBSA INSTITUT BIOCHMIQUE SA

MI 2001A000611

Con sede in: LUGANO (SVIZZERA)

Inventori designati: GARAVANI Alberto, RAPAPORT Irina

....



### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un cerotto idrocolloidale ad azione cicatrizzante ed il relativo processo di preparazione.

### STATO DELLA TECNICA

Sono note da tempo formulazioni farmaceutiche per uso topico ad attività cicatrizzante a base di acido ialuronico o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Ad esempio EP 0480 198 descrive composizioni farmaceutiche contenenti il sale sodico dell'acido ialuronico e sostanze antisettiche per uso topico.

Queste composizioni sono però nella forma di idrogel, e quando vengono applicate sulla ferita presentano lo svantaggio di aggiungere liquido alla ferita, di conseguenza risulta ancora più difficile eliminare l'essudato dalla ferita.

Questi inconvenienti vengono risolti con il film trasparente secco autosupportante descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 97/02845, costituito da una miscela di almeno un idrocolloide ed acido ialuronico.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'V' followed by a cursive flourish.

Questo film viene preparato con un processo che prevede i seguenti stadi:

- preparazione di una composizione acquosa molto diluita contenente acido ialuronico in concentrazioni comprese tra 0,5 e 2% in peso, e idrocolloidi in concentrazioni comprese tra 1% e 20% eventualmente in presenza di un ulteriore solvente quale il glicerolo.
- colata della composizione su un supporto,
- essiccamento di tutte le componenti liquide della suddetta composizione colata per trattamento in stufa.

Si ottiene così un film anidro in cui il contenuto di acido ialuronico è compreso tra il 2 ed il 98% da acido ialuronico e da idrocolloidi.

La completa eliminazione dell'acqua, conseguita per essiccamento in stufa richiede tempi estremamente lunghi di riscaldamento (dell'ordine di parecchie ore), con conseguente notevole dispendio energetico ed inoltre con tale tipo di procedura risulta difficile sia l'ottenimento di film con spessore omogeneo e con grado di anidrità costante, rendendo praticamente irrealizzabile un'attuazione industriale di tale processo.

Inoltre tutti gli idrocolloidi ad esclusione del polivinilpirrolidone tendono a peggiorare le proprietà meccaniche quali il carico di rottura e l'allungamento a rottura del film autosupportante. Per ovviare a tale inconveniente si devono aggiungere quantità elevate del costoso acido ialuronico, nella maggior parte dei casi, superiori al 10% ed in alcuni casi, nel caso si impieghi come idrocolloide il sodio alginato, in quantitativi decisamente superiori al 25%. Solamente nel caso si impieghi polivinilpirrolidone è possibile ottenere buone proprietà pur

impiegando bassi quantitativi di acido ialuronico, che in ogni caso devono attestarsi attorno al 2,5%.

Nel brevetto Italiano 1301470 si descrive un cerotto idrocolloidale ad azione cicatrizzante comprendente uno strato di supporto, uno strato intermedio contenente un polimero adesivo, almeno un idrocolloide, ed acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile ed infine uno strato protettivo.

Questo cerotto anche ad elevate concentrazioni di acido ialuronico dell'ordine del 2% in peso sul peso dello strato adesivo non mostra un sufficiente potere cicatrizzante, infatti l'effetto cicatrizzante non si discosta in maniera statisticamente significativa dall'attività cicatrizzante mostrata dal cerotto placebo, non contenente tale tipo di cerotto.

In "Effect of chondroitin sulfate preparation on wound healing and strength of the surgical scar " di M. Fialkova et al BYULLETTIN EKSPERIMENTAL' NOY BIOLOGII I MEDITSINY, Vol. 108, N°9 pagg.350-351 si discutono i risultati riportati di un esperimento eseguito su un modello di ferita cutanea "full thickness" (300 mm<sup>2</sup>) nel ratto, trattata con una o due applicazioni di 30 mg di condroitin solfato sodico. La riduzione della superficie lesa (misurazione per planimetria ) procedeva più rapida ad esempio ad 8 giorni dalla seconda applicazione l'area residua nel gruppo trattato era la metà di quella del gruppo di controllo, ed anche i segni clinici correlati alla lesione (edema-essudato) diminuivano più speditamente nel gruppo trattato.

La forma terapeutica contemplata in questo articolo si discosta da quella contemplata nel brevetto italiano dal momento che tale principio attivo





viene somministrato per via intramuscolo mediante soluzione iniettabile e ad elevate concentrazioni pari al 10%.

### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

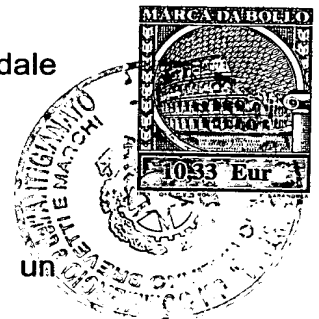
La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato un cerotto idrocolloidale cicatrizzante contenente come principio attivo acido ialuronico e condroitinsolfato, che anche a basse concentrazioni sia di condroitin solfato che di acido ialuronico, quando applicato sulla ferita consente di ottenere una velocità di cicatrizzazione espressa in termini di riduzione percentuale della superficie dell'ulcera nel tempo, paragonabile a quella dei bendaggi disponibili sul mercato per gli stessi scopi quali il CONVATEC® o il VARIHESIVE-E®, ma a differenza di questi ultimi promuove anche la formazione di derma insieme ad elevata produzione di collagene.

Oggetto della presente invenzione è pertanto un cerotto idrocolloidale cicatrizzante comprendente

- a) uno strato di supporto,
- b) uno strato adesivo contenente un polimero adesivo, almeno un idrocolloide, acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, condroitinsolfato o un suo sale farmaceuticamente accettabile,
- c) uno strato protettivo rimuovibile al momento dell'uso.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il cerotto oggetto della presente invenzione contiene preferibilmente acido ialuronico in forma di un suo sale farmaceuticamente accettabile a concentrazioni preferibilmente comprese tra 0,01 e 5%, in peso sul



peso totale dello strato adesivo (b).

Il peso molecolare dell'acido ialuronico è preferibilmente compreso tra 50.000 e 1.000.000.

Il condroitinsolfato nel cerotto oggetto della presente invenzione è preferibilmente il sale bisodico del condroitin-4-solfato o condroitinsolfato A, e la concentrazione di detto principio attivo è preferibilmente compresa tra 0.01% in peso ed il 5%, Per semplificazione d'ora in poi definiremo il suddetto sale con il termine condroitinsolfato sodico.

Secondo una soluzione particolarmente preferita la concentrazione dello ialuronato sodico nel cerotto secondo la presente invenzione è compresa tra 0,05 e 1%, e quella del condroitin solfato sodico è compresa tra 0,05 e 1%.

Infatti sorprendentemente si è riscontrato che , quando tali principi attivi presentano concentrazioni che ricadono nei suddetti intervalli preferiti ed in particolare quando lo ialuronato sodico presenta concentrazioni pari a 0,2% ed il condroitinsolfato sodico presenta concentrazioni pari a 0.3% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b), il cerotto oggetto della invenzione, presenta azione cicatrizzante decisamente superiore rispetto a quella del cerotto di analoga formulazione, ma contenente sodio ialuronato a concentrazioni pari a 2% e condroitinsolfato sodico a concentrazioni pari a 3% in peso sul peso totale dello strato adesivo, e paragonabile a quella di bendaggi disponibili in commercio quali il VARIHESIVE®.

Come idrocolloide nello strato adesivo (b) del cerotto secondo la presente invenzione si utilizza preferibilmente la sodio



carbossimetilcellulosa a peso molecolare compreso tra 700 e 50.000, pectina USPL eventualmente in miscela con saccarosio, o relative miscele di detti idrocolloidi.

La concentrazione di detto idrocolloide è preferibilmente compresa tra 10 e 90% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

Secondo una soluzione particolarmente preferita si impiega come idrocolloide una miscela di: sodio carbossimetilcellulosa, disponibile in commercio con il nome commerciale Blancosa® 7H4XF, sodio carbossimetilcellulosa disponibile in commercio con il nome commerciale CEKOL®, Pectina USPL disponibile con il nome commerciale GENU-PECTIN, addizionata con saccarosio (Sugar mix). Tale miscela di idrocolloidi è preferibilmente presente nello strato adesivo (b) a concentrazioni comprese tra 10 e 80%, ancor più preferibilmente a concentrazioni pari a 47% in peso sul peso totale di detto strato adesivo (b).

Il polimero adesivo dello strato (b) del cerotto oggetto della presente invenzione è preferibilmente scelto tra poliisobutilene a peso molecolare compreso tra 500 e 100.000, copolimero isoprene/stirene, o relative miscele di detti polimeri, a concentrazioni comprese tra 10 e 90% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

Secondo una soluzione particolarmente preferita si impiega una miscela di poliisobutilene con peso molecolare medio 40.000 e disponibile in commercio con il nome commerciale Oppanol® B15, e di copolimero stirene/isoprene Kraton® D-1107CS. La concentrazione di detta miscela polimerica adesiva nello strato (b) è preferibilmente compresa tra 10 e

80% , ancor più preferibilmente pari a 45% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

Il cerotto secondo la presente invenzione preferibilmente contiene un agente plastificante scelto nel gruppo costituito da olio di vaselina eventualmente con tracce di olio bianco naftenico, disponibile in commercio con il nome commerciale ENERPAR® ed una miscela di resina politerpenica e di resina di idrocarburi di petroli, disponibile in commercio con il nome commerciale WINGTAC®<sup>10</sup> , e relative miscele di detti agenti plastificanti a concentrazioni comprese tra 0.5 e 25% in peso calcolato sul peso totale di detto strato adesivo (b). Secondo una soluzione preferita si impiega una miscela del suddetto olio di vaselina e della miscela di resina politerpenica /resina di idrocarburi di petrolio e la concentrazione totale di detto agente plastificante è compresa tra 1 e 10%, ed ancor più preferibilmente è 8% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

Nel cerotto secondo la presente invenzione preferibilmente il supporto o strato (a) è preferibilmente costituito da poliuretano in forma di film o di schiuma, mentre lo strato (c) ovvero il foglio rimuovibile al momento dell'uso è preferibilmente in carta siliconata.

Il cerotto oggetto della presente invenzione viene preferibilmente prodotto con un processo che comprende i seguenti stadi:

- i) miscelazione a secco dell'acido ialuronico o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e del condroitinsolfato o di un suo sale farmaceuticamente accettabile con l'idrocolloide ,
- ii) impasto delle polveri provenienti dal precedente stadio con la



composizione adesiva e l'eventuale agente plastificante;

- iii) estrusione della pasta proveniente dallo step (ii) a temperatura compresa tra 40 e 90° C preferibilmente 80°C, tra lo strato di supporto(a) e lo strato protettivo rimuovibile (c).

Si riporta qui di seguito a scopo illustrativo ma non limitativo 2 esempi di composizione del cerotto idrocolloidale secondo la presente invenzione.

### ESEMPIO 1

#### Cerotto idrocolloidale composto da:

1. strato (c): carta siliconata = 0.82 g/peso totale del cerotto
2. strato (b) adesivo= 10,25g/peso totale del cerotto,
3. strato (a) di supporto film in poliuretano = 0,62 g/peso totale del cerotto.

#### Composizione dello strato (b) adesivo

Nome commerciale	Nome comune	% in peso sul peso totale dello strato (b)
OPPANOL® B15	Poliisobutilene	29,24
KRATON®D-1107CS	Copolimero       stirene- isoprene	15,59
BLANCOSA® 7H4XF	Sodio carbrossimetilcellulosa	17,55
GENU-PECTIN	Pectina USPL	11,70
CEKOL®4000	Sodio carbrossimetilcellulosa	15,59
SUGARMIX®	Saccarosio	1,95
WINGTAC®10	Resina                sintetica politerpenica/resina idrocarburi di petrolio	3,90
ENERPAR®	Olio di vaselina con tracce di olio naftenico bianco	3,90
Ialuronato sodico		0,23
Condroitin solfato sodico		0,35



*Handwritten signature*

**ESEMPIO 2**

Nome commerciale	Nome comune	% in peso sul peso totale dello strato (b)
OPPANOL® B15	Poliisobutilene	27,78
KRATON®D-1107CS	Copolimero       stirene- isoprene	14,82
BLANCOSA® 7H4XF	Sodio carbrossimetilcellulosa	16,67
GENU-PECTIN	Pectina USPL	11,11
CEKOL®4000	Sodio carbrossimetilcellulosa	14,82
SUGARMIX®	Saccarosio	1,85
WINGTAC®10	Resina        sintetica politerpenica/resina idrocarburi di petrolio	3,70
ENERPAR®	Olio di vaselina con tracce di olio naftenico bianco	3,70
Ialuronato sodico		2,22
Condroitin solfato sodico		3,33

Dopo il taglio ogni cerotto è sigillato in un apposito blister ermetico e sottoposto ad irraggiamento con raggi  $\gamma$  (normalmente tra 25 e 50 KGy)

**1- ASPETTI MACROSCOPICI DELLE FERITE ED ANALISI****MORFOMETRICA****METODICA**

Per tale test vengono utilizzati porcellini d'India del tipo Dunkin Hartley.

Una ferita rettangolare di 12 cm<sup>2</sup> (4x3) viene procurata su un fianco di ciascun porcellino d'India (10 porcellini + 1 supplementare per gruppo), mantenendo il panniculus carnosus.

La medicazione viene applicata sulla ferita ogni giorno fino al giorno 33 (fine della sperimentazione)

Il comportamento delle medicazioni e l'apparenza delle ferite sono state analizzate macroscopicamente seguendo una scala di criteri basati

sull'umidità, aderenza alla ferita , processo infiammatorio ed emorragico e grado di cicatrizzazione.

Una fotografia è stata presa ogni due o tre rimozioni della medicazione in condizioni standard allo scopo di evidenziare automaticamente con un analizzatore di immagine l'evoluzione della ferita della superficie della ferita.

I seguenti tipi di medicazione sono stati testati.

- gruppo A : cerotto idrocolloidale placebo
- gruppo B: cerotti idrocolloidale dell'esempio 1
- gruppo C: cerotto idrocolloidale dell'esempio 2
- gruppo D: cerotto VARIHESIVE ®

## **Risultati**

### **a) ASPETTI MACROSCOPICI DELLE FERITE**

Le ferite dei gruppi A, B, e C risultavano bagnate scure e sanguinolente per la maggior parte del tempo, mentre le ferite del gruppo D risultano bagnate ma meno scure che negli altri gruppi ed anche meno sanguinolente, ma in queste ultime del liquido giallo si è osservato dopo il giorno 5.

Si osserva una certa tendenza per una migliore cicatrizzazione per il gruppo B se paragonata al gruppo A, le ferite sono più piccole con un migliore aspetto macroscopico, in quanto coperte da una crosta più sottile.

### **b- ANALISI MORFOMETRICA DELLA SUPERFICIE DELLE FERITE**

#### **b-1 Superficie della pelle dei differenti gruppi**

#### **Tabella I evoluzione della superficie media della pelle di differenti gruppi**

(cm<sup>2</sup>)

Giorno	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO C	GRUPPO D
1	13,60	13,89	13,41	12,83
5	10,26	9,58	9,59	8,87
7	9,88	8,27	9,34	6,76
11	6,73	5,45	5,41	4,92
15	5,01	3,99	4,57	3,74
19	4,27	3,21	3,82	3,10
24	3,17	2,54	3,15	2,37
28	2,87	2,30	2,82	2,32
31	2,54	1,83	2,49	2,33
33	2,48	1,72	2,38	1,72

I risultati sopra riportati mostrano che in tutti i gruppi si riscontra nei primi 11 giorni una riduzione della superficie della ferita del 50% circa, ferita che successivamente si riduce più lentamente.

Si osserva una differenza di velocità di cicatrizzazione tra la pelle dei differenti gruppi:

- il 50% di cicatrizzazione della superficie per i gruppi B e D rispettivamente a 8,3 e 8 giorni, mentre nei gruppi A e C questa cicatrizzazione viene ottenuta rispettivamente a 10,9 e 9,4 giorni.
- 75% di cicatrizzazione della superficie della pelle per i gruppi B e D rispettivamente a 18,6 e 18,9 giorni, mentre per il gruppi A e C viene raggiunto tale valore rispettivamente a 23,8 e 23,7giorni.

La velocità di cicatrizzazione è migliore nei gruppi B e D.

#### b-2-Analisi statistica

L'analisi statistica della superficie residua (test non parametrico di Mann e Whitney ) non ha mostrato alcuna significativa differenza ( $p < 0,05$ ) tra i



gruppi B e D, mentre la cicatrizzazione nei gruppi A e C mostrava lo stesso corso.

## **2- ESAME ISTOLOGICO**

### **METODICA**

Al 33° giorno la sperimentazione viene fermata e viene prelevata la pelle di tre animali per ciascun gruppo. Dopo fissazione con formaldeide al 10%, i campioni sono stati quindi denaturati in soluzioni di alcol a concentrazione crescente e successivamente inglobati in paraffina.

Due coppie in serie dello spessore di circa 5  $\mu$ m sono state realizzate su ciascun campione con l'aiuto di un microtomo HM350. Le sezioni sono state colorate secondo una tecnica al tricromo modificato per analisi istopatologica classica ed al blu di toluidina per evidenziare strutture ossidiche metacromatiche.

Le coppie di campioni istologici sono stati osservati con un microscopio Polyvar (Reichert) munito d'obbiettivo 4, 10 e 25 con possibilità di aggiungere una lente 1,25.

### **RISULTATI**

Le ferite degli animali del gruppo A e del gruppo D danno un risultato simile dal punto di vista istologico.

Ipervascolarizzazione ed essudati costituiti da globuli rossi e presenza di una matrice spumosa a base di collagene negli strati profondi del tessuto di granulazione, sono stati riscontrati in entrambi i gruppi. Il gruppo A è però associato ad una più marcata ipervascolarizzazione e ad una componente infiammatoria se paragonata al gruppo D.

Le ferite dei gruppi B e C mostrano simili caratteristiche rispetto quelle



dei gruppi A e D, ma in più nei primi si osserva la presenza di un più maturo derma profondo. Il collagene è più denso e molto simile allo strato adiacente del derma normale. Questo è particolarmente marcato per le ferite del gruppo C.

Però questo gruppo mostra anche un relativo tessuto di granulazione superficiale di tipo infiammatorio con un indebolimento del processo di epidermizzazione se paragonato alle ferite del gruppo B.

Si assiste perciò ad un duplice effetto per i principi attivi dei cerotti applicati sui gruppi B e C ovvero:

- 1) migliorata sintesi del collagene ed organizzazione negli strati profondi delle ferite dei gruppi (B) ed in particolare (C),
- 2) una componente superficiale infiammatoria associata con questi principi attivi più marcata nel caso dei gruppi (C).



**RIVENDICAZIONI**

1. Cerotto idrocolloidale cicatrizzante comprendente
  - a) uno strato di supporto,
  - b) uno strato adesivo contenente un polimero adesivo , almeno un idrocolloide, acido ialuronico o un suo sale farmaceuticamente accettabile, condroitinsolfato o un suo sale farmaceuticamente accettabile,
  - c) uno strato protettivo rimuovibile al momento dell'uso.
2. Il cerotto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che contiene l'acido ialuronico in forma di un suo sale farmaceuticamente accettabile a concentrazioni comprese tra 0,01 e 5% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).
3. Il cerotto secondo la rivendicazione 2 caratterizzato dal fatto che si impiega il sale sodico dell'acido ialuronico a concentrazioni comprese tra 0,05 e 1 % in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).
4. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, caratterizzato dal fatto che il peso molecolare dell'acido ialuronico è preferibilmente compreso tra 50.000 e 1.000.000.
5. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, caratterizzato dal fatto che il condroitin solfato nel cerotto è il condroitinsolfato sodico, e la concentrazione di detto principio attivo è compresa tra 0,01% in peso ed il 5% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).
6. Il cerotto secondo le rivendicazioni 3 o 5, caratterizzato dal fatto che la concentrazione dello ialuronato sodico è compresa tra 0,05 ed 1%



e quella del condroitinsolfato sodico è compresa tra 0,05 ed 1% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

7. Il cerotto secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che la concentrazione dello ialuronato sodico è 0,2% e quella del condroitinsolfato sodico è 0,3% sul peso totale dello strato adesivo (b).
8. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, caratterizzato dal fatto che l'idrocolloide è scelto nel gruppo costituito da sodio carbossimetilcellulosa a peso molecolare compreso tra 700 e 50.000, pectina USPL eventualmente in miscela con saccarosio, o relative miscele di detti idrocolloidi.
9. Il cerotto secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che la concentrazione di detto idrocolloide è compresa tra 10 e 90 % in peso sul peso totale di detto idrocolloide.
10. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 8 e 9, caratterizzato dal fatto che si impiega come idrocolloide una miscela di sodio carbossimetilcellulosa, pectina USPL addizionata con saccarosio a concentrazioni comprese tra 10 e 80 % in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).
11. Il cerotto secondo la rivendicazione 10, in cui la concentrazione di detto idrocolloide è pari al 47% in peso.
12. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11, caratterizzato dal fatto che il polimero adesivo dello strato (b) è scelto tra poliisobutilene a peso molecolare compreso tra 500 e 100.000, copolimero isoprene/stirene, o relative miscele di detti



polimeri, a concentrazioni comprese tra 10 e 90 % in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

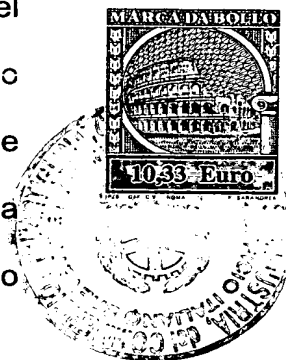
13. Il cerotto secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che il polimero adesivo dello strato (b) è costituito da una miscela di poliisobutilene con peso molecolare 40.000 e di copolimero stirene /isoprene a concentrazione compresa tra 10 e 80 % in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

14. Il cerotto secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che la concentrazione di detta miscela polimerica è pari al 45% in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

15. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13, caratterizzato dal fatto che contiene un agente plastificante scelto nel gruppo costituito da olio di vaselina eventualmente con tracce di olio bianco naftenico, una miscela di resina di idrocarburi di petrolio e resina politerpenica, e relative miscele di detti agenti plastificanti a concentrazioni comprese tra 0,5 e 25% in peso calcolato sul peso totale di detto strato adesivo (b).

16. Il cerotto secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che si impiega come agente plastificante una miscela del suddetto olio di vaselina e della miscela di resina politerpenica /resina di idrocarburi di petrolio e la concentrazione totale di detto agente plastificante è compresa tra 1 e 10 % in peso sul peso totale dello strato adesivo (b).

17. Il cerotto secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che la concentrazione dell'agente plastificante è circa 8% in peso sul peso



12

totale dello strato adesivo (b).

18. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-17, caratterizzato dal fatto che il supporto o strato (a) è costituito da poliuretano in forma di film o di schiuma,

19. Il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-18, caratterizzato dal fatto che lo strato (c) ovvero il foglio rimovibile al momento dell'uso è preferibilmente in carta siliconata.

20. Processo per preparare il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-19 comprendente i seguenti stadi:

- i) miscelazione a secco dell'acido ialuronico e del condroitinsolfato con l'idrocolloide ,
- ii) impasto delle polveri, provenienti dal precedente stadio con la composizione adesiva comprendente l'eventuale aggiunta di un agente plastificante;
- iii) estrusione della pasta proveniente dallo step (ii) a temperatura compresa tra 40 e 90° C tra lo strato di supporto(a) e lo strato protettivo rimovibile (c).

21. Il processo secondo la rivendicazione 20, caratterizzato dal fatto che la temperatura dello stadio (iii) è 80°C.

(ASE/pd)



2680PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Milano, li 22 Marzo 2001

p. IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE SA

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

